

**Oral pharmaceutical preparation for the therapy of pain**

**Patent number:** DE4325465  
**Publication date:** 1995-02-02  
**Inventor:** JURNA ILMAR PROF DR MED (DE); ZENZ MICHAEL PROF DR MED (DE)  
**Applicant:** JURNA ILMAR PROF DR MED (DE); ZENZ MICHAEL PROF DR MED (DE)  
**Classification:**  
- **International:** A61K31/485  
- **European:** A61K9/20K2; A61K31/485; A61K9/20K4B; A61K9/50M; A61K31/485  
**Application number:** DE19934325465 19930729  
**Priority number(s):** DE19934325465 19930729

**Abstract of DE4325465**

The preparation for oral administration contains an opioid and an opioid antagonist, the opioid, on administration being released with a delay, but the opioid antagonist having less or no delay. By this means it is possible to abate the side effects of the opioid, in particular constipation, such that the analgesic action of the opioid would not be decreased. The preparation is particularly suitable for long-term therapy.



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 43 25 465 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>8</sup>:  
**A 61 K 31/485**

②1 Aktenzeichen: P 43 25 465.9  
②2 Anmeldetag: 29. 7. 93  
④3 Offenlegungstag: 2. 2. 95

DE 43 25 465 A 1

⑦1 Anmelder:

Zenz, Michael, Prof. Dr.med., 44797 Bochum, DE;  
Jurna, Ilmar, Prof. Dr.med., 66424 Homburg, DE

⑦4 Vertreter:

Zenz, J., Dipl.-Ing., 45133 Essen; Helber, F.,  
Dipl.-Ing., 64873 Zwingenberg; Hosbach, H.,  
Dipl.-Ing., 45133 Essen; Läufer, M., Dipl.-Chem.  
Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 30173 Hannover

⑦2 Erfinder:

gleich Anmelder

⑤4 Orales pharmazeutisches Präparat für die Schmerztherapie

⑤7 Das Präparat für die orale Applikation enthält ein Opioid und einen Opioid-Antagonisten, wobei das Opioid bei Verabreichung retardiert freigesetzt wird, der Opioid-Antagonist jedoch mit geringerer oder keiner Retardierung. Hierdurch gelingt es, die Nebenwirkungen des Opioids, insbesondere die Obstipation, aufzuheben, so daß die analgetische Wirkung des Opioids gemindert würde. Das Präparat eignet sich in besonderem Maße für die Langzeittherapie.

DE 43 25 465 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein orales pharmazeutisches Präparat für die Schmerztherapie, das ein Opioid und einen Opioid-Antagonisten enthält.

Es ist ein lange bestehendes Bedürfnis, die beträchtlichen Nebenwirkungen starker Schmerzmittel möglichst ohne Beeinträchtigung der analgetischen Wirkung mindern oder ganz aufheben zu können.

Insbesondere die seit langem als sehr gute Schmerzmittel bekannten Opioide sind vor allem bei der Langzeittherapie mit so schweren Nebenwirkungen verbunden, daß sie z. T. abgesetzt werden müssen, um den Therapieerfolg nicht insgesamt zu gefährden. Hierbei ist, wie mittlerweile gezeigt werden konnte, die Suchtgefahr zu vernachlässigen; eine Atemdepression tritt ebenfalls extrem selten auf. Die durch Opioide, vor allem durch Morphine, hervorgerufene Obstipation kann aber so gravierend sein, daß sie eine Fortsetzung der Opioid-Therapie unmöglich macht.

Es ist daher bereits versucht worden, die Opiat-Nebenwirkungen spezifisch abzumindern.

Aus der US-PS 4 769 372 ist es bekannt Opioide mit einem Opioid-Antagonisten, vorzugsweise Naloxon, gemeinsam, d. h. gleichzeitig, oral zu verabreichen oder in einem Kombinationspräparat zu geben. Hierdurch konnte die obstipierende Wirkung oral gegebener Opioide bereits signifikant abgeschwächt werden, ohne daß eine Minderung der analgetischen Wirkung bemerkt wurde. Eine Aufhebung der Obstipation war jedoch auch bei genauer klinischer Einstellung der Patienten nicht möglich. Es konnte lediglich das Verhältnis, in dem die obstipierende Wirkung und die analgetische Wirkung jeweils verringert wurden, zugunsten der Obstipationsverminderung optimiert werden. Nachteilig ist vor allem, daß die noch verbleibende Obstipation bei Gabe von sehr hohen Opioiddosen, wie sie z. B. gerade bei Langzeit-Schmerzpatienten notwendig werden, zu stark ist und die Therapie behindert, wenn nicht gefährdet.

Auch aus der US-PS 4 457 933 ist es bekannt, Naloxon gleichzeitig und in Kombination mit starken analgetischen Mitteln, wie Oxycodon, Propoxyphene und Pentazocin zu geben, allerdings dort konkret mit dem Ziel, das Mißbrauchpotential des Opioids bei oraler oder parenteraler Gabe zu verringern, ohne daß auf eine Hemmung der Obstipation abgezielt würde.

Aufgabe der Erfindung ist es demgegenüber, die Obstipation als Nebenwirkung in der Schmerztherapie mit Opioiden noch wirkungsvoller als bisher möglich zu verringern ohne die analgetische Wirkung zu beeinträchtigen. Gleichzeitig soll eine einfache und sichere Anwendung des Präparats gewährleistet sein, die den Patienten auch bei hoher Opioid-Dosierung in der Langzeittherapie nicht belastet.

Diese Aufgabe wird bei einem oralen pharmazeutischen Präparat der eingangs genannten Art erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß das Opioid in einer Zubereitung vorliegt, aus der es retardiert freigesetzt wird, und der Opioid-Antagonist in einer Zubereitung vorliegt, aus der er mit geringerer oder keiner Retardierung freigesetzt wird.

Überraschenderweise wurde nämlich gefunden, daß die so bewirkte frühzeitige Freisetzung des Opioid-Antagonisten verbunden mit der durch die Retardierung des Opioids erzielten, über längere Zeit andauernden Zuführung des Opioids, das Auftreten einer Obstipation nicht nur signifikant verringern, sondern praktisch von vorn herein verhindern kann. Sowohl die Retardierung des Opioids als auch die geringere bzw. Nicht-Retardierung des Opioid-Antagonisten tragen daher gemeinsam zu dem erfindungsgemäßen Effekt bei.

Gemäß der Erfindung wird der Opioid-Antagonist in oberen Darmabschnitten resorbiert, während das Opioid durch die Retardierung bis in tiefere Darmabschnitte gelangen kann, in allen Abschnitten resorbiert und über den Blutkreislauf zum Gehirn transportiert wird. Durch die Erfindung können sowohl das Opioid als auch der Antagonist bei geeigneter zeitlich verteilter Gabe des Präparats am jeweiligen Wirkort auf einem bestimmten Spiegel gehalten werden, so daß die Obstipation ohne Beeinträchtigung der Analgesie verhindert bzw. beseitigt wird.

Ein weiterer Vorteil der Erfindung liegt darin, daß die jeweiligen Dosierungen von Opioid und Antagonist nicht gesondert durch Einstellen des Patienten im Krankenhaus festgestellt werden müssen, wie das bei den bekannten Kombinationen zum Teil notwendig war, sondern sich durch das Retardierungsverhältnis ergeben.

Besondere Vorteile hat die Erfindung für die Schmerz-Langzeittherapie, wenn aufgrund eines bestimmten Krankheitsverlaufs, z. B. bei Tumorkranken im Spätstadium, und/oder eintretender Gewöhnung an das Opioid sehr hohe Dosen gegeben werden müssen. In solchen Fällen genügt eine teilweise Herabsetzung der Obstipation, wie sie mit bisher bekannten Mitteln möglich war, nicht mehr, weil eine leichte Obstipation über lange Zeit anhaltend zum selben Endergebnis wie die starke Obstipation, einem kompletten Darmverschluß, führen kann.

Schließlich ist auch ein Vorteil in der sicheren Anwendung zu sehen, so daß der Langzeit-Schmerzpatient nicht an ein Krankenhaus gebunden ist. Bei einer gleichzeitigen oder zeitlich abgestimmten Gabe mehrerer einzelner Präparate wäre dies nicht gegeben.

Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, wenn das Verhältnis von dem Opioid-Antagonisten zu dem in einer therapeutisch wirksamen Menge vorliegenden Opioid einem Verhältnis von Naloxon zu Morphin oder der pharmakodynamisch entsprechenden Äquivalente von kleiner gleich 20 : 1 entspricht.

In Weiterbildung der Erfindung ist dabei vorgesehen, daß der Antagonist höher dosiert ist als das Opioid, vorzugsweise in einem wie vorstehend sich berechnenden Verhältnis zwischen 15 : 1 und 1 : 1, besonders bevorzugt etwa um 10 : 1.

Das Opioid kann vorzugsweise Morphin oder Methadon sein. Die Erfindung beschränkt sich jedoch nicht auf diese Vertreter, sondern es können auch andere Opioide eingesetzt werden. Insbesondere können statt Morphin oder Methadon auch therapeutisch im wesentlichen gleichwirkende Analoge, wie Derivate oder Salze eingesetzt werden. Als Opioid-Antagonist ist Naloxon bevorzugt. Es können aber auch andere Antagonisten verwendet werden, insbesondere, wenn sie bei oraler Gabe keine oder nur geringe antagonistische Wirkung hinsichtlich der Analgesie aufweisen.

Die Zubereitung für die Retardierung innerhalb des Präparats kann eine Kombination des Wirkstoffs Opioid mit geeigneten Retardierungshilfsstoffen, beispielsweise erhalten durch Mischen und gemeinsames Verpressen des Opioids mit dem oder den Hilfsstoffen, enthalten. Eine geeignete Formulierung für eine solche Zubereitung ist in der DE-PS 22 24 534 beschrieben. Es können auch andere Retardierungshilfsstoffe eingesetzt werden.

Die Zubereitung kann zur Retardierung des Opioid-Antagonisten eine entsprechende Formulierung enthalten, wobei die Retardierungshilfsstoffe und/oder deren Konzentration so gewählt sind, daß die Retardierung des Antagonisten geringer ist als die des Opioids. Die beiden verschieden retardierten Komponenten können dann beispielsweise granuliert und zu einem Pulver vermischt, in einer gegebenenfalls zweischichtigen Tablette miteinander verpreßt, oder getrennt verkapselt werden.

Auch eine Mikroverkapselung des Opioids mit gegebenenfalls vorhandenen Verdünnungs- und Hilfsstoffen, wie z. B. Lactose, Talk oder Maisstärke, und eine höchstens teilweise Mikroverkapselung des Antagonisten ist möglich.

Weitere vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung sind noch in den Unteransprüchen gekennzeichnet. Im folgenden wird die Erfindung anhand einiger Beispiele näher erläutert:

#### Beispiel 1

##### Morphin/Naloxon

|                       |                |    |
|-----------------------|----------------|----|
| Cetylalkohol          | 150 Gew.-Teile | 20 |
| Hydroxyäthylzellulose | 50 Gew.-Teile  |    |
| Morphin               | 20 Gew.-Teile  |    |
| Naloxon-Hydrochlorid  | 400 Gew.-Teile |    |

Nach dem in der DE-PS 22 24 534 beschriebenen Verfahren wird eine Morphin-Retard-Zubereitung hergestellt. Hierzu wird der Cetylalkohol im Wasserbad geschmolzen und fein durch ein Sieb granuliert. Ferner wird eine frische granuliert hydratisierte Hydroxyäthylzellulose zubereitet, indem 50 Gew.-Teile Hydroxyäthylzellulose mit 2 bis 3 Volumenteilen Wasser pro Gew.-Teil hydratisiert und anschließend granuliert werden. Das Morphin wird entweder in den Alkohol oder in die Hydroxyäthylzellulose oder verteilt auf diese Komponenten miteingearbeitet. Die beiden Granulate, die eingebunden das Morphin enthalten, werden getrocknet und anschließend mit dem Naloxonhydrochlorid vermischt.

Diese Mischung kann als Pulver verabreicht, zusammen mit Tablettierungshilfsstoffen zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abgefüllt werden.

Statt der Alkohol-Hydroxyäthylzellulose-Mischung können auch andere Retardierungs-Hilfsstoffe verwendet werden. Beispielsweise könnte das Opioid innerhalb der Zubereitung auch an einem Adsorptionsmittel, wie Cholestyraminharz adsorbiert sein. Bei Verwendung verschiedener Retardierungsmittel ergeben sich unterschiedliche Retardierungszeiten, die jedoch durch Variation der Mengenverhältnisse jeweils eingestellt bzw. ausgeglichen werden können.

#### Beispiel 2

##### Morphin/Naloxon

|   |                   |    |
|---|-------------------|----|
| Retardierungshilfsstoffe, nämlich Cetylalkohol und Hydroxyäthylzellulose im Verhältnis 3 : 1, wie in Beispiel 1 zubereitet und granuliert | 30 Gew.-Teile     | 45 |
| Lactose   | 35 Gew.-Teile     |    |
| Talk  | 10 Gew.-Teile     |    |
| Morphin   | 20 Gew.-Teile     | 50 |
| Tablettier-Hilfsstoffe, nämlich Talk und Magnesiumstearat   | ad 100 Gew.-Teile |    |

Die Granulatmischung der Retardierungshilfsstoffe wird mit dem Morphin, den Verdünnungsmitteln und Hilfsstoffen vermischt, getrocknet und zu Tabletten a 100 mg verpreßt.

|                      |                |    |
|----------------------|----------------|----|
| Naloxon-Hydrochlorid | 200 Gew.-Teile |    |
| Lactose              | 95 Gew.-Teile  |    |
| Magnesiumstearat     | 5 Gew.-Teile   | 60 |

Das Naloxon wird mit den Hilfsstoffen vermischt und in zweiter Schicht a 300 mg je Tablette auf die Morphin-Retardtabletten aufgepreßt. Es werden Zweischichttabletten zu 400 mg erhalten.

# DE 43 25 465 A1

## Beispiel 3

### Morphin/Naloxon

|   |                          |                |
|---|--------------------------|----------------|
| 5 | Retardierungshilfsstoffe | 60 Gew.-Teile  |
|   | Morphin                  | 20 Gew.-Teile  |
|   | Naloxon-Hydrochlorid     | 120 Gew.-Teile |

10 Das Morphin wird mit den Retardierungshilfsstoffen wie in Beispiel 1 oder 2 zu einer Granulatmischung verarbeitet. Das Naloxon wird in bekannter Weise mit Gelatine mikroverkapselt. Das Granulat und das mikroverkapselte Naloxon werden in dem obengenannten Verhältnis in Kapseln abgefüllt.

## Beispiel 4

### Dihydrocodein/Naloxon

|    |                          |                |
|----|--------------------------|----------------|
| 15 | Retardierungshilfsstoffe | 90 Gew.-Teile  |
|    | Dihydrocodein            | 15 Gew.-Teile  |
| 20 | Lactose                  | 50 Gew.-Teile  |
|    | Maisstärke               | 20 Gew.-Teile  |
|    | Naloxon-Hydrochlorid     | 225 Gew.-Teile |

25 Die Retardierungshilfsstoffe werden mit dem Dihydrocodein innig gemischt und in üblicher Weise granuliert. Das Granulat wird getrocknet, mit den Verdünnungsmitteln und dem Naloxon gemischt und in Kapseln abgefüllt. Die Dihydrocodeindosis kann über die Kapselgröße variiert werden.

## Beispiel 5

### Oxycodon/Naloxon

|    |                          |                   |
|----|--------------------------|-------------------|
| 30 | Retardierungshilfsstoffe | 100 Gew.-Teile    |
|    | Oxycodon                 | 100 Gew.-Teile    |
| 35 | Naloxon-Hydrochlorid     | 100 Gew.-Teile    |
|    | Lactose                  | 65 Gew.-Teile     |
|    | Talk                     | 40 Gew.-Teile     |
|    | Magnesiumstearat         | ad 400 Gew.-Teile |

40 Das Oxycodon wird mit den Retardierungshilfsstoffen in üblicher Weise zubereitet und das Granulat getrocknet. Das Naloxon wird mit den Verdünnungsmitteln und dem Magnesiumstearat innig vermischt. Diese Mischung wird mit dem Granulat vermischt und tablettiert. Die Mischung kann auch in Kapseln gefüllt oder zu Filmdabletten verarbeitet werden.

## Beispiel 6

### Propoxyphen/Naloxon

|    |                          |                   |
|----|--------------------------|-------------------|
| 50 | Retardierungshilfsstoffe | 100 Gew.-Teile    |
|    | Propoxyphen              | 10 Gew.-Teile     |
|    | Naloxon-Hydrochlorid     | 120 Gew.-Teile    |
|    | Lactose                  | ad 300 Gew.-Teile |

55 Das Propoxyphen wird mit 70 Teilen der Retardierungshilfsstoffe und das Naloxon mit 30 Teilen der Retardierungshilfsstoffe in üblicher Weise zubereitet und granuliert. Die Granulate werden mit der Lactose vermischt und in Kapseln gefüllt.

## Beispiel 7

## Pentazocin/Nalmefen

|                          |                |    |
|--------------------------|----------------|----|
| Retardierungshilfsstoffe | 80 Gew.-Teile  | 5  |
| Pentazocin               | 100 Gew.-Teile |    |
| Nalmefen                 | 100 Gew.-Teile |    |
| Lactose                  | 40 Gew.-Teile  |    |
| Talk                     | 20 Gew.-Teile  | 10 |

Das Pentazocin wird mit den Retardierungshilfsstoffen wie in den vorstehenden Beispielen zubereitet und granuliert, mit Nalmefen und den Hilfsstoffen vermischt und in Kapseln abgefüllt oder unter Zugabe von Tablettierungshilfsstoffen zu Tabletten verpreßt.

## Beispiel 8

## Morphin/Naloxon Granulat für hohe Dosen

|                          |                |    |
|--------------------------|----------------|----|
| Retardierungshilfsstoffe | 30 Gew.-Teile  | 20 |
| Morphin                  | 10 Gew.-Teile  |    |
| Naloxon                  | 100 Gew.-Teile |    |

10 Teile Cetylalkohol werden geschmolzen und fein granuliert. Das Morphin wird mit der granulierten Schmelze gemischt. Die Mischung wird mit 20 Gew.-Teilen Hydroxyäthylzellulose, die mit 2 bis 3 Volumenteilen Wasser hydratisiert und frisch granuliert wurde, vermengt. Die Granulatmischung wird getrocknet, mit dem Naloxon vermischt und mit Hilfe von wäßriger Stärkelösung in üblicher Weise zu einem groben Granulat verarbeitet.

## Beispiel 9

## Morphin/Naloxon Sirup

Von einem mit Morphin gesättigten Adsorbens (z. B. einem Harz, wie Cholestyraminharz, oder funktionalisiertem Silicagel oder Sasil) wird eine 1 g Morphin enthaltende Menge abgenommen und gemeinsam mit 5 bis 15 g Naloxon-Hydrochlorid mit einem Sirup ad 100 ml vermischt. Falls notwendig, wird das Gemisch unter Zusatz eines Emulgators emulgiert.

## Patentansprüche

1. Orales pharmazeutisches Präparat für die Schmerztherapie, das ein Opioid und einen Opioid-Antagonisten enthält, dadurch gekennzeichnet, daß das Opioid in einer Zubereitung vorliegt, aus der es retardiert freigesetzt wird, und der Opioid-Antagonist in einer Zubereitung vorliegt, aus der er mit geringerer oder keiner Retardierung freigesetzt wird. 45
2. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Opioid-Antagonist in einem Verhältnis zum Opioid vorliegt, das einem Verhältnis von Naloxon zu Morphin oder der pharmakodynamisch entsprechenden Äquivalente von kleiner gleich 20 : 1 entspricht.
3. Präparat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das genannte Verhältnis von Antagonist zu Opiat zwischen 15 : 1 und 1 : 1 liegt und vorzugsweise etwa gleich 10 : 1 ist. 50
4. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Opioid Morphin oder Methadon ist, oder ein therapeutisch gleichwirkendes Analoges hiervon.
5. Präparat nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Opioid Morphin in einer Dosis zwischen 20 und 5000 mg ist.
6. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Opioid-Antagonist Naloxon ist, oder ein therapeutisch gleichwirkendes Analoges hiervon. 55
7. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die durch die Zubereitung erzielte Opioid-Retardierung über ca. 5 bis 24 Std. verläuft.
8. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung für die Retardierung eine Kombination des Wirkstoffs Opioid mit geeigneten Retardierungshilfsstoffen, beispielsweise erhalten durch Mischen und gemeinsames Verpressen des Opioids mit dem oder den Hilfsstoffen, enthält. 60
9. Präparat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung für die Retardierung zusätzlich eine Kombination des Opioid-Antagonisten mit geeigneten Retardierungshilfsstoffen enthält, wobei die Retardierungshilfsstoffe und/oder deren Konzentration so gewählt sind, daß die Retardierung des Antagonisten geringer ist als die des Opioids. 65
10. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung für die Retardierung in einer Mikroverkapselung des Opioids mit ggf. vorhandenen Verdünnungs- und Hilfsstoffen

## DE 43 25 465 A1

und einer höchstens teilweisen Mikroverkapselung des Antagonisten mit ggf. vorhandenen Verdünnungs- und Hilfsstoffen besteht.

11. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Präparat in einer für die orale Retard-Anwendung geeigneten Darreichungsform, wie z. B. Tabletten, Kapseln, Pulver, Retard-Sirup oder -Tropfen konfektioniert ist.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65